Aus dem pathologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. Robert Rössle)

Schicksal eklamptischer Lebernekrosen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

HERMANN SÖHNGEN

aus Friedrichsort bei Kiel

Tag der Promotion: 6. Februar 1941

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Mauerstr. 13

M 407

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. L. Kreuz
Referent: Prof. Dr. R. Rössle

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Die Eklampsie läßt zwei Perioden der anatomischen Erkenntnis unterscheiden. Die erste beschäftigte sich allein mit den Nieren, deren Symptomen und pathologischen Ausdrucksformen (Lever). Die zweite, spätere, bezog auch die Leber in ihre Betrachtungsweise ein (Jürgens-Schmorl u. a.). Wir finden jedoch in der so reichhaltigen Literatur nur Beschreibungen der akuten Zustandsbilder, sowie Versuche einer Klärung der Aetiologie. Die Spätfolgen sind dagegen wohl bei den Nieren untersucht, bei der Leber aber nie beschrieben worden, und es gibt nur ganz vereinzelt Hinweise und Mutmaßungen über das Schicksal der, bei dieser Erkrankung gerade in der Leber vorkommenden Nekrosen.

In Deutschland beschrieb Jürgens (1886) als erster die grob sichtbaren Veränderungen der Leber bei Eklampsie und bezeichnete dieses Krankheitsbild als „hepatitis haemorrhagica". In Frankreich hatten sich schon früher Laennec und nach ihm Tarnier mit der Frage der Leberschädigungen bei Schwangerschaft schlechthin beschäftigt. Sie faßten diese Veränderungen, als deren schwerste die eklamptischen Nekrosen angesehen wurden, unter der Bezeichnung „insufficance hépatique" zusammen. Unter den grundlegenden Arbeiten um die Jahrhundertwende sind vor allem diejenigen von Jürgens, Schmorl, Schickele, Ceelen, Hofbauer und Konstantinowitsch zu nennen.

Mir ist nun die Aufgabe gestellt, an Hand einer der so seltenen Fälle älterer, in Heilung begriffener eklamptischer Lebernekrosen einen Beitrag zu geben zu der Frage, was denn aus derartigen Nekrosen später werden könne.

Die Seltenheit derartiger Befunde, wie sie der hier zu beschreibende Fall darstellt, läßt sich wohl nur daraus erklären, daß, wie schon Ceelen u. a. erwähnten, nicht bei jeder Eklampsie, auch nicht bei den mit Krämpfen foudroyant verlaufenden Fällen, Leberveränderungen zu beobachten sind (ein Drittel der Fälle). Demnach besagen negative Leberbefunde nicht immer etwas über die Schwere der Eklampsie, wenn auch in 63% der Todesfälle (Herrmann) schwere Leberschädigungen beschrieben werden. Schwere Leberveränderungen treten demnach nur bei einem sicherlich schweren Krankheitsbild auf, das wohl zumeist den Tod der betreffenden Patientin zur Folge hat. Und da nur 10% (Freund) der an

Eklampsie erkrankten Schwangeren sterben, noch dazu meist in den Anfällen oder kurz danach, wird uns nur ein Zufall Bilder von älteren eklamptischen Nekrosen zu Gesicht bringen. Dann auch nur von Frauen, die Anfälle überstanden haben und aus anderen Gründen später gestorben sind. 7 von den 10 % der an Eklampsie sterbenden Frauen sollen sogar schon vor Beginn der Krämpfe schwerste Leberveränderungen aufweisen (Freund), also zu einer Zeit, in der die Eklampsie klinisch als „latent" zu bezeichnen ist.

Bevor wir uns jedoch mit den Heilungsvorgängen beschäftigen, ist es notwendig, auf die bei der Eklampsie insgesamt vorkommenden Leberschädigungen hinzuweisen.

Wir unterscheiden bei den eklamptischen Leberveränderungen zwischen einer Schädigung großen Ausmaßes und einer Parenchymdegeneration schwächerer Art. Letztere wird am häufigsten beschrieben. Makroskopisch finden sich viele stippchen- bis pfennigstückgroße, meist dunkelrote, polygonale und scharf umgrenzte Bezirke, die Oberfläche und Schnittfläche der Leber landkartenähnlich aufteilen. Am lig. coronarium fließen sie oft zusammen und heben dann die Kapsel beulenartig empor. Diese Haematome sollen sogar in die freie Bauchhöhle durchbrechen können. Die roten Bezirke erscheinen zum Teil leicht eingesunken, zum Teil zeigen sie auch keine Niveauunterschiede (Kaufmann). Auf dem Durchschnitt der Leber sieht man ebenfalls diese eckigen, dunkelroten Herde, die keine deutliche azinöse Zeichnung aufweisen, mit tiefer liegenden Zentren oder auch mit hervorquellenden (Schmorl). In ganz akutem Stadium sollen nur Blutungen zu finden sein. Die ältesten Herde dagegen sind homogene, glänzende, opake Massen mit Pigmentkörnchen und zerfallendem Blut (Schmorl). Die Herde sind meist kleiner als ein Azinus (Pels-Leusden), zuweilen confluieren sie jedoch, indem sie auf mehrere Läppchen übergreifen. Die kleinsten Nekrosen liegen regelmäßig in der Läppchenperipherie, also in der Nähe der Glisson'schen Felder, und zwar so, daß alle periportal anliegende Läppchenperipherien die gleichen Veränderungen aufweisen. Die Zellen sind völlig kernlos und in ganz frischen Stadien in reichlichem Fibrinnetz eingebettet. Die roten Blutkörperchen erscheinen als Schatten, geschrumpft, und nicht mehr mit Eosin färbbar. (Schmorl.) Diese von Blutungen durchsetzten Nekrosen werden „haemorrhagische" genannt. Bei großer Ausdehnung dieser haemorrhagischen Nekrosen entsteht makroskopisch ein

ähnliches Bild, wie es auch bei der akuten gelben Leberatrophie bekannt ist. Daneben werden solche erwähnt, die reinen anaemischen Infarkten gleichen (Schmorl, Ceelen, Konstantinowitsch u. a.). Es sind weiße bis weißgelbe, scharf umgrenzte, vieleckige Bezirke von Punkt- bis Eigröße, die von einem schmalen, tiefroten Saum umgeben sind. Histologisch lassen sie noch gut sichtbare Struktur erkennen, jedoch ohne Kernreste, teilweise auch mit Zerfall. Außen findet sich meist eine Demarkationslinie (Ceelen). Diese Grenze gegen das gesunde Gewebe verläuft völlig unregelmäßig. Bald zieht sie durch ein Läppchen hindurch. Dann verläuft sie wieder entlang den Glisson'schen Feldern. Gerade dieser völlig ungesetzmäßige Verlauf kann als typisch für die Eklampsie angesehen werden, im Gegensatz zu anderen Nekrosen, die meist auf ein Läppchen beschränkt und, wie z. B. beim Typhus, zentral lokalisiert sind oder andere, die zuerst in der intermediären Zone eines Läppchens in Erscheinung treten und dann nach außen oder innen fortschreiten (Gelbfieber). Meist handelt es sich jedoch bei der Eklampsie um eine Mischung von haemorrhagischen und anaemischen Nekrosen.

Fast immer werden in den Nekrosen (Kaufmann) oder in ihrer Nachbarschaft, in den kleinsten interlobulären Gefäßen, Thromben beschrieben (Schmorl, Pels-Leusden, Schickele, Ceelen, Konstantinowitsch, Kaufmann u. a.). Diese Thromben bestehen teils aus Plättchen oder aus Fibrin oder aus hyalinen Massen. Sie werden in ursächlichem Zusammenhang mit der Entstehung der Nekrosen gebracht. Da die Thromben auch an Orten ohne Nekrose gefunden werden (Schmorl, Pels-Leusden), wird dieses als Beweis für ihre Selbständigkeit und damit ihrer primären Bedeutung angeführt (Pels-Leusden). Andererseits werden Nekrosen ohne Thrombose beschrieben (Ceelen, Konstantinowitsch, Wider, Dienst). Ich selbst habe ebenfalls keine Thromben finden können. Somit muß auch an die Möglichkeit einer nicht auf Thrombose beruhenden, wohl aber direkt auf die Zellen einwirkenden toxischen Schädigung gedacht werden (Ceelen, Seitz, Fahr).

Die Entstehung der Thromben erklärt Dienst durch eine Vermehrung der fibrinogenen Substanz im Blute.

Ueber die Auswirkung einer Thrombose in Lebergefäßen finden wir Näheres bei Chiari. Demnach führt 1. ein Verschluß großer Pfortaderäste zu sog. Zahn'schen Infarkten. Bei diesen handelt es sich meist um unter der Kapsel gelegene, dreieckige

Bezirke, die das Bild einer älteren Stauung zeigen. 2. Der Verschluß der Aeste der „Arteria hepatica" führt zu Nekrosen von Parenchym und Gefäßbindegewebe, und zwar derart, daß zuerst Nekrose am Gefäßbindegewebsapparat, also in den Glisson'schen Feldern beobachtet wird. 3. Dagegen soll ein Verschluß der kleinen interlobulären Aeste der Pfortader stets direkt zur primären Nekrose von Parenchym und erst sek. zu Nekrose der Glisson'schen Scheiden führen (Ceelen). Schon in Zieglers Lehrbuch von 1890, Band II S. 573 finden wir die Bemerkung, daß nur durch Verschluß der kleinsten interlobulären Pfortaderäste, mit deren Blut sich auch das Arterienblut vermenge, die Zirkulation ungenügend werde. Auch Orth glaubt an eine Vereinigung von Arterie und Pfortader im Gebiet der interlobulären Pfortaderäste. Somit kann bei Verschluß der letzteren die Leberarterie nicht vicariierend einspringen und die Vorbedingungen für die Entstehung einer Nekrose sind erfüllt.

Die großen anaemischen Nekrosen sind selten beschrieben worden (Konstantinowitsch, Ceelen, Chiari). Man glaubt sie als Folge einer, in Schüben verlaufenden Thrombose zu erklären (Konstantinowitsch). Die häufigsten, haemorrhagischen Nekrosen sind also, wie schon erwähnt, in der Peripherie der Läppchen lokalisiert. Diese Lokalisation läßt sich rein strömungsmechanisch erklären, da die Noxe sicherlich auf dem Blutweg in die Leber gelangt und so zuerst mit den peripheren Läppchenanteilen in Berührung kommt. Nicht einwandfrei erklärt ist jedoch die völlig regellose Verteilung der Nekrosen. Es gibt Deutungsversuche, die an eine Nichtmischung von Blut und Noxe glauben. So sah Ribbert, nach experimenteller Aetherinjektion in die Pfortader, streifige Nekrosen im Leberparenchym und Uebergang dieser Nekrosen in cirrhotische Narbenzüge. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß es

1. auch in der Leber physiologisch ruhende Bezirke gibt, neben arbeitenden, wie z. B. in Lunge und Niere. Das heißt, daß nicht alle Gebiete zu gleicher Zeit gleich stark durchblutet werden.

2. daß auch durch direkten Reiz der Giftstoffe auf die Kapillarendothelien Sperrungen von Gefäßgebieten zustandekommen können (Rössle).

Weitere Veränderungen bei der Eklampsieleber, innerhalb des noch erhaltenen Lebergewebes, sind Verfettung und Nekrose des Kapillarendothels (Domagk), sowie Kapillarektasien, die rein örtlich begrenzt vorkommen können (Ceelen). Rössle

hält diese Ektasien, z. B. in der Basedowleber, für Folgen der Kapillarlähmung.

Wenn es durch toxische Nekrobiose zum reinen Zellschwund und damit zum Kollaps der umgebenden Gitterfaserhülle kommt, so daß nur noch stark erweiterte Gefäße mit dazwischenliegendem Gerüst sichtbar sind, so liegt in diesem Falle eine Entlastungshyperaemie vor (Rössle). Von anderer Seite wird dieser Zellschwund als regelrechte Druckatrophie aufgefaßt (Ceelen).

Ueber den Fettgehalt der Eklampsieleber finden sich meist widersprechende Angaben. Während Hofbauer die eklamptische Leber durch zentrale Verfettung kennzeichnete, hatten Schmorl und Schickele diese Verfettung als nichts Typisches hingestellt. Häufig findet man sogar in toxisch geschädigten Bezirken eine vacuolige, auf Fettfärbung negativ reagierende Entartung (Ceelen).

In Heilung begriffene größere Lebernekrosen nach Eklampsie.

Leber einer Frau, die 14 Tage nach der Eklampsie an Lungenembolie (?) gestorben ist. Weder Alter der Patientin, noch Verlauf der Schwangerschaft sind bekannt. Das Präparat stammt von einem Fall, den Prof. Rössle, in Erwartung wiederholter solcher Befunde, früher aufbewahrt hat, und von dem die übrigen klinischen Notizen verlorengegangen sind.

Im H. E.-Schnitt sehen wir bei Augenbetrachtung scharf gegen die Umgebung abgesetzte, polygonale Flecken mit einem Durchmesser von 7—12 mm. Diese Flecken sind hellrot gefärbt, während das umgebende Gewebe blaurot erscheint. Bei Lupenbetrachtung erkennt man in den hellroten Bezirken nekrotische Massen, die von einer mehr oder minder breiten Bindegewebskapsel umschlossen sind. Diese nekrotischen Bezirke umfassen oft viele Läppchen. Ihre Grenzen verlaufen völlig regellos, bald mitten durch die Läppchen hindurch, bald neben einer Zentralvene oder diese durchschneidend, dann wieder neben oder innerhalb der Glisson'schen Felder.

I. Die Nekrose.

Innerhalb der demarkierenden Bindegewebszone liegen homogenisierte, teils gequollene, teils schmale, weil atrophische Leberzellbalken, deren Kerne nicht mehr darstellbar sind. Die Läppchenzeichnung ist größtenteils noch gut zu erkennen. Vereinzelt liegen jedoch Gebiete vor, in denen Zellgrenzen und Kapillarinhalt nicht mehr voneinander zu unterscheiden sind. (Zerfall.) Die Kapillaren sind größtenteils erweitert. In ihnen

sind, in körnigem Detritus eingebettet, vereinzelte, noch gut anfärbbare Zellkerne zu sehen, die einesteils Lymphocyten darstellen, anderenteils Kupffer'sche Sternzellen. Letztere sind sicher die gleichen, die schon vorher da waren, wenn auch die Möglichkeit einer Einwanderung von außen nicht von der Hand zu weisen ist. Oefters erscheinen sie geschrumpft und zeigen gezackte Ränder als Ausdruck der Cariorhexis. Daneben finden sich nekrotisierte und gut darstellbare Glisson'sche Scheiden, an die die Nekrose zum Teil direkt heranreicht. Teilweise liegen letztere auch in Inseln aus gut erhaltenem Parenchym. Da der Nekrosekomplex, dreidimensional gedacht, ein vielzackiges, sternartiges Gebilde darstellt, zwischen dessen Ausläufer gesundes Gewebe hereinreicht, so ließen sich die erhaltenen Glisson'schen Scheiden wohl erklären. Die Scheiden jedoch, die allseitig direkt von Nekrose umgeben sind, sind wohl solche, die, wie ja des öfteren beschrieben wurde (Schickele, Narath), noch längere Zeit in den nekrotischen Bezirken darstellbar sein sollen. Da von ihnen keine Bindegewebsneubildung ausgeht, wie sie gerade an den übrigen Glisson'schen Feldern beobachtet werden konnte, muß angenommen werden, daß auch sie später der Nekrose anheim fallen.

II. Die bindegewebige Kapsel.

Die van-Gieson-Färbung beweist in der, um die eklamptischen Nekrosen zirkulär verlaufenden Kapsel das Vorhandensein jugendlichen Bindegewebes, von dem sich Teile in die Nekrose hinein, organisatorisch, entwickeln und nekrotische Gebiete abschnüren. Bei schwacher Vergrößerung sind deutlich zwei allmählich ineinander übergehende, zirkulär angeordnete Zonen der Kapsel zu unterscheiden. Die erste, faser- und zellreichere, grenzt an das lebende Gewebe. Die zweite, lockere, faser- und zellärmere, liegt zwischen der Nekrose und der ersten Schicht. In der dichteren Zone und nur ganz vereinzelt zwischen den lockeren Fasern liegen große, meist runde bis ovale Zellen, die durch feinkörniges Gallepigment braun gefärbt sind und deren Kerne oft nicht darstellbar sind. Oft liegt der Kern wandständig und erscheint abgeflacht. Bei diesen Zellen handelt es sich wohl um Leberzellreste. Daneben finden sich Bindegewebszellen mit spindeligen, dünnen und langen Kernen, teils auch mit runden und ovalen. Auch sieht man zwischen den Fasern körnigen, homogen roten Detritus. Teils gehäuft, teils locker verteilt liegen Plasmazellen

und Lymphocyten sowie Gallengangsknospen, besonders in den, die Ecken der Nekrose einnehmenden Glisson'schen Scheiden. Diese zeigen am stärksten Bindegewebsneubildung. Die Gallengangsknospen sind oft riesenzellähnlich. Innerhalb der schon vorbestehenden Gallengänge erscheinen die Epithelzellen ebenfalls vermehrt und gehäuft. Ganz vereinzelt findet man von einem Epithelschlauch überzogene, erythrocytenhaltige Gefäße innerhalb der Granulationsgewebszone. Die Vascularisierung ist im ganzen jedoch schwach. Die Bindegewebskapsel ist, wie schon erwähnt, bald breiter, bald trennen nur ganz wenige Fasern Nekrose und lebendes Parenchym.

Es handelt sich demnach um einen, mit schwach entzündlicher Begleiterscheinung einhergehenden Demarkationsprozeß. Leider ist die Silberfärbung bei den schon 20 Jahre liegenden Celloidinblöcken, bezw. deren Umbettung nicht mehr möglich. Auch Versuche einer Fibrinfärbung mußten als aussichtslos aufgegeben werden.

III. Das umgebende Lebergewebe.

Hier fallen, aber nur in der Nähe der beschriebenen älteren Nekrosen, bei Lupenbetrachtung, breite Bindegewebszüge auf, die das Parenchym herdförmig in Pseudoazini unterteilen. Diese Stränge sind ungleich breit. Zumeist sind es größere, vieleckige, bindegewebige Felder, in denen vereinzelt kleinzellige Infiltrate und Gallengangsknospen liegen. Nur selten findet man in ihnen Pfortader und Leberarterie. Diese Felder sind durch meist zellärmere, minder breite Faserzüge verbunden. Demnach handelt es sich hier um Narbengebiete, die völlig regellos zwischen den Läppchen einherziehen. Bei starker Vergrößerung sind in ihnen die schon beschriebenen, mit Gallepigment angefüllten Leberzellreste zu erkennen. Diese Narben sind nur in einzelnen Bezirken zu finden und zeigen, wenn überhaupt, eine nur schwach entzündliche Infiltration. Man sieht auch kurze Narbenzüge, die vereinzelt liegen, ohne Verbindung miteinander, ohne also das Parenchym netzartig aufzuteilen. In den übrigen Glisson-Scheiden findet man mehr oder minder starke kleinzellige Infiltrate, die oft nur an punktförmigen Bezirken der Felder konzentriert sind. Auch scheinbar mitten im Parenchym liegen derartige Rundzellhaufen, die an die von Virchow u. a. beschriebenen Lymphome erinnern. Diese Lymphzellanhäufungen lassen sich jedoch, bei näherer Betrachtung, stets als an Glisson-Scheiden gebundene, lokal entzündliche Reaktionen feststellen. Die Kapillaren sind bald

ektatisch, oft nur in kleinem, scharf umgrenzten Bezirk. Oft sind sie auch in streifenförmigen Gebieten, die ein oder mehrere Läppchen umfassen, erweitert. Zum Teil erscheinen sie durch stark gequollene Epithelien eingeengt. Häufig sind auch nur die zentralen Kapillaren weit. Die Zentralvenen klaffen ebenfalls und zeigen oft verdickte Wände. Der Kapillarinhalt besteht aus reichlichen, polymorphkernigen Leukocyten, körnigem Detritus und spärlichen roten Blutkörperchen, die oft abgeblaßt sind und als Schatten imponieren. Vereinzelt sieht man auch das Lumen einer Kapillare vollständig ausfüllende, homogene, rote, zylinderförmige Schollen. Ist ein Zellbalken auf beiden Seiten von diesen hyalinen Thromben ummauert, so sieht man deutlich beginnende Nekrose in ihm, bzw. Hyperplasie des Kernes, wenn nur eine Seite des Zellbalkens an einen solchen Thrombus grenzt. In diesen Gebieten ist die Kapillarektasie und die Zellatrophie meist ausgesprochen. Auch finden sich Abschnitte, in denen viele rote Blutkörperchen in stark erweiterten Kapillaren liegen, sogar im Disse'schen Spaltraum (Haemorrhagie). Derartige Blutungsherde sieht man jedoch nur selten. Meist liegen dann auch hyaline Thromben in ihnen. Die Kupffer'schen Sternzellen sind in kleinen Gebieten aufgequollen. Die Umgebung ist hier bei noch sehr gut darstellbaren, oft sogar stark vergrößerten Kernen, schwach färbbar im Plasma. Letzteres ist gekörnt und enthält in einigen wenigen Fällen grobe Vacuolen. Bei diesen schwach anfärbbaren Gebieten handelt es sich offenbar um solche, die einer schwach toxischen Einwirkung unterlegen waren. Ganz selten sieht man einzelne Leberzellen von Rundzellen umgeben, von denen einige sogar in das Plasma eingedrungen sind, ähnlich wie Neurophagen in geschädigte Ganglienzellen einwandern. Unter den Leberzellkernen fallen oft um das Dreifache vergrößerte Kerne auf, sowie andere, die zu zweit nebeneinander liegen. Ich kann jedoch bei beiden Besonderheiten keine Beziehung, weder zu den Nekrosen noch zu toxisch geschädigten Bezirken feststellen.

Wenden wir uns nun dem Schrifttum zu, so finden wir nur noch bei Konstantinowitsch Fälle erwähnt, in denen ein Granulationsgewebe beobachtet werden konnte. In einem Fall handelt es sich um ähnlich große anaemische Lebernekrosen, wie in dem eben beschriebenen. In einem anderen Fall glaubt Konstantinowitsch die Organisation von ausgefallenem Fibrin zu sehen, wie sie auch bei der Organisation von Fibrin auf serösen Häuten bekannt ist. Ausgesprochene Nekrosen werden bei diesem Fall nicht erwähnt.

Da diese die in der Literatur einzigen Beschreibungen einer beginnenden Heilung eklamptischer Lebernekrosen darstellen, möchte ich sie hier etwas ausführlicher wiedergeben.

I. 37jährige Frau. 6½ Tage nach der Spontangeburt gestorben. Zwei Tage nach der Geburt der erste Anfall. Insgesamt 22 Anfälle. Temperatur nicht unter 39 Grad. Section 17½ Stunden nach dem Tode. Lunge: Bronchopneumonie. Leber: Landkartenähnliche Zeichnung von Oberfläche und Querschnitt. Es handelt sich um fest anzufühlende, durch einen intensiv roten Saum gegen die Nachbarschaft abgegrenzte, mattgelbe Herde. Die größten unter ihnen haben einen Durchmesser von 1—2 cm. Die Grenze dieser Herde verläuft völlig regellos, teils durch die Läppchen, teils durch die Glisson'schen Felder. In einigen, das nekrotisierte Parenchym umgebenden Glisson'schen Scheiden, wie auch außerhalb, in Gegenden fibrinös nekrotischer Partien wird ein Granulationsgewebe beschrieben, das aus einer vermehrten Anzahl mononukleärer kleiner Zellen, Endothelzellen und polymorphkernigen Zellen bestehen soll.

II. 32jährige Frau. Knapp 5 Tage nach dem ersten Anfall gestorben. Dieser soll 13 Stunden post partum aufgetreten sein. In den darauffolgenden 109 Stunden folgten 23 weitere, nicht besonders schwere Anfälle. Lunge: Lobär-Pneumonie. Leber: Aeußerlich nur subseröse Blutungen am lig. coronarium. Mikroskopisch keine ausgesprochenen Nekrosen. Dagegen findet sich reichlich Fibrin in den erweiterten Kapillaren. Konstantinowitsch glaubte nun Granulationsgewebe von der Glisson'schen Scheide aus in das Gebiet des ausgefallenen Fibrins vorwuchern zu sehen. Es sind kleine Bindegewebszellen, größere Endothelzellen und polymorphkernige Leukocyten, die er beschreibt. Auch will er hier die Umwandlung von Gallengangsepithelien in Leberzellen beobachtet haben. Eine derartige Umwandlung von Gallengangsepithel, wie Konstantinowitsch sie schildert, ist sicher älter als 5 Tage, so daß an schon früher entstandene Nekrosen gedacht werden muß, die mittlerweile derart restituiert worden sind. Wir müssen demnach annehmen, daß es sich bei der Patientin um eine latente Eklampsie gehandelt hat, die schon vor dem ersten Anfall bestand, also eine Eklampsie ohne Krämpfe, wie sie des öfteren beschrieben wurde (Schickele u. a.).

Diese wenigen hier angeführten Schilderungen über beginnende und schon weiter fortgeschrittene Organisationsvorgänge lassen Schlüsse über das endgültige Schicksal der

eklamptischen Lebernekrosen noch nicht zu. Bei einem einzigartigen Fall, wie dem unserer Beobachtung, mögen sich bei solchen, welche die Präparate nicht gesehen haben, vielleicht Zweifel erheben, ob denn auch wirklich eklamptische Lebernekrosen vorgelegen haben. Dafür spricht erstens, abgesehen von der zuverlässigen klinischen Angabe, daß 14 Tage vor dem Tod eine Entbindung unter eklamptischen Anfällen erfolgt war, die beschriebene Eigentümlichkeit des histologischen Befundes. Es mag aber außerdem noch eigens darauf hingewiesen werden, daß andere derartige mit Abkapselung ausheilende, unregelmäßige Massennekrosen der Leber nicht bekannt sind. Aus diesem Grund ist es noch angezeigt, einen Vergleich mit dem Verhalten und Schicksal andersartiger Lebernekrosen anzustellen.

Nekrosen in der Leber und deren Heilung.

Der Lokalisation nach unterscheidet man im Läppchen periphere Nekrosen, wie sie außer für die Eklampsie auch bei bestimmten Vergiftungen, wie Phosphor, Arsen und Giftschwämmen beschrieben sind. Im Gegensatz hierzu die zentralen Nekrosen, die z. B. bei Infektionskrankheiten, Chloroformnarkosen, Endocarditis mit Blutstauung u. a. m. zur Beobachtung gelangen. Die häufig gleichzeitig einhergehende Verfettung beschränkt sich auf die nicht nekrotisierten Läppchengebiete, also bei der Eklampsie auf die zentralen, bei den Infektionskrankheiten auf die peripheren Abschnitte und ist häufig auch perifocal um die Nekrosen angeordnet. Endlich die sogenannten intermediären Nekrosen, wie z. B. bei akuter gelber Leberatrophie, wobei allerdings die Meinungen über die primäre Lokalisation auseinandergehen. Man unterscheidet weiter Nekrosen mit und ohne entzündliche Begleiterscheinung. Bei den letzteren muß man jedoch bei der Beurteilung vorsichtig sein, da sich Bakterien postmortal zu Kolonien zusammenschließen können und eine Umwandlung des angrenzenden Gewebes mit Verlust der Zellfärbbarkeit bewirken (Gruber). Das Vorkommen von Nekrobiosen ohne entzündliche Reaktion wird aus dem ganz frischen Stadium heraus erklärt. Daneben finden sich jedoch auch Nekrosen mit granulomartigen Wucherungen.

Heilungsvorgänge werden beim Leberinfarkt beschrieben (Gerlach). Hier handelt es sich um eine teils einfache, teils haemorrhagische Nekrose von Parenchym und Stützgerüst. Nach acht Tagen wurde Kalkstaubeinlagerung sowie Gallen-

gangswucherung an der Grenze zum Gesunden hin beobachtet. Kaufmann spricht sogar von narbig fibröser Umwandlung eines größeren Lebergebietes.

Auch nach Verletzung kommt es zur „traumatischen Ertötung sämtlicher Gewebsanteile" (Orth), besonders der einem Schußkanal anliegenden. Diese großen abgestorbenen Gewebsmassen können liegenbleiben, bindegewebig abgekapselt werden und verkalken (Roesner). Die Narbenbildungen mitten im Parenchym, die ursächlich mit Lues oder lokaler Cirrhose in Zusammenhang gebracht werden, sollen sogar latent gebliebene Rupturen sein.

Hieraus können wir entnehmen, daß eine vollständige Vernichtung sämtlicher Gewebsanteile stets Narbenbildung zur Folge hat.

Lebernekrosen mit angeblicher idealer Heilung, d. h. mit einer „restitutio ad integrum" finden wir bei der Endocarditis, ferner beim Gelbfieber und beim Typhus. Auch icterische Nekrosen nach experimenteller Unterbindung des ductus choledochus sollen ideal abheilen, also ohne Narbenbildung.

Bei Endocarditis kommen zentrale Läppchennekrosen vor (Hanser). Hier sollen die toten Zellen auf mitotischem und amitotischem Wege ersetzt werden, jedoch nur, wenn das Kapillargerüst erhalten bleibt. Doch auch knotige Leberhyperplasie und vielleicht auch echte Cirrhose als Ausgang werden auf Grund endocarditischer Leberzellnekrosen angenommen.

Beim Gelbfieber werden die Nekrosen vorwiegend in der intermediären Zone der Leberläppchen angetroffen (Rocha da Lima). Bei nicht tödlich verlaufenden Fällen wird auch hier bei erhaltenem Stütz- und Kapillargerüst eine „restitutio ad integrum" beschrieben (Fischer).

Typhusknötchen in der Leber, die sowohl aus Zellnekrose, als auch aus Wucherung des Reticuloendothels bestehen, können ebenfalls ohne Narbenbildung verheilen, da im Bereich der Knötchen die Kapillaren und Gitterfasern, unter ihnen besonders die dicken, radiär verlaufenden erhalten bleiben. Die Heilung wird durch Zunahme des Lebergewebes erklärt, nachdem die Zelltrümmer durch den Säftestrom fortgespült sind (Jaffé). Daß tatsächlich eine Heilung angenommen werden muß, zitiert auch Gruber, wonach 6 Monate nach Abheilung des Typhus jegliches Residuum von vordem stets in der Leber vorhanden sein sollenden Typhus Knötchen vermißt wird.

Bei den icterischen Nekrosen, nach experimenteller Unterbindung des ductus choledochus, erklärt man sich die ideale

Heilung ohne Narbenbildung oder Ersatzwucherung von Bindegewebe wiederum auf Grund des noch erhaltenen Lebergerüstes, also der Kapillaren und der Gitterfasern, die die Zellbalken wie eine Hülle umgeben. Hier soll durch toxische Schädigung ein Schwund der Parenchymzellen eintreten, und consecutiv ein Kollaps der sie umgebenden Hüllen. Sind noch Leberzellen erhalten geblieben, so können sich regenerativ von hier aus neue Zellen in die collabierten Hüllen vorschieben und somit zur „restitutio ad integrum" führen (R ö s s l e). Nach Resorption der nekrotischen Teile kann es jedoch auch zur Bindegewebsentwicklung kommen. Doch wird immer wieder der Unterschied hervorgehoben zwischen diesen Narben und der Bindegewebsentwicklung bei der biliären Cirrhose (S i e g e n b e e k).

Aus den zuletzt angeführten Schilderungen können wir weiter entnehmen, daß bei erhaltenem Stütz- und Kapillargerüst, also bei alleinigem Schwund des Parenchyms, eine vollständige Heilung möglich ist.

Daß reine Parenchymnekrosen ohne Narbenbildung ausheilen können, sehen wir bei den Parenchymausfällen z. B. durch Druck oder Erstickung, bei der cyanotischen Atrophie, bei reiner gelber Leberatrophie und auch bei den Nekrobiosen der Phthisiker und Trinker (R ö s s l e).

Aus dem Vorangegangenen lassen sich folgende wichtige Schlüsse ziehen:

I. Eine Vernichtung von Parenchym, Gefäß- und Stützapparat der Leber, wie sie bei Verletzungen oder bei Infarkten bekannt ist, führt zur Resorption der nekrotischen Massen und zur Narbenbildung.

II. Ein Schwund des Parenchyms allein, bei erhaltenem Skelett, kann zur idealen Heilung, zur „restitutio ad integrum" führen.

Was ist über das Schicksal der eklamptischen Nekrosen bekannt?

K o n s t a n t i n o w i t s c h und auch R o w n t r e e rechnen die Eklampsie zu den praecirrhotischen Veränderungen. Auch R ö s s l e sprach sich damals an Hand einer kurzen Erwähnung dieses Falles im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie" Bd. V/1 S. 462 dafür aus, daß sich aus einer pseudocirrhotischen Veränderung durch eine Art Kollapsinduration eine cirrhotische Veränderung entwickeln könne. S c h m o r l erwähnt in einer Diskussion zu M a r-

chand's Demonstration einer knotigen Leberhyperplasie, daß er eine ähnliche bei einer Frau beobachten konnte, die ein Jahr nach der Eklampsie gestorben war. (Marchand benannte mit knotiger Leberhyperplasie alle diejenigen Fälle, in denen vicariierende Wucherung nach Zerstörung von Parenchym vorkommt.) Hier finden wir eine Bemerkung, die nicht an eine echte Cirrhose als Ausgang denkt. Denn unter Cirrhose verstehen wir einen in der Leber diffus verlaufenden, entzündlichen Prozeß auf Grund einer chronischen Reizung. Dauernder Parenchymuntergang und dauernde Bindegewebsneubildung gehen hier Hand in Hand. Ein chronischer Parenchymuntergang setzt weiter einen chronisch einwirkenden Reiz voraus, entweder Gifte oder Toxine. Eine derartige chronische und spezifisch eklamptische Noxe ist bei Schwangeren bisher noch nicht gefunden worden. Man hat dieses mit der schnellen Bindung der Noxe an das Gewebe zu erklären versucht (Bumm), wodurch das Blut stets giftfrei angetroffen wird. Des weiteren sind sonstige Spätschäden nach Eklampsie nicht beschrieben worden. Auch Spätuntersuchungen des Gefäßapparates von Frauen, die an Eklampsie gelitten hatten, konnten keine einwandfreie Auswirkung der doch sicher auf den Gefäßapparat einwirkenden eklamptischen Noxe beweisen (Mükerrem Nuri). Auch klingen die Befunde nach der Geburt oft sogar spontan ab, so daß auch hier nicht der Verdacht auf eine, die Schwangerschaft übermäßig überdauernde Giftproduktion entsteht (Fahr).

Zusammenfassung.

In dem vorher Gesagten ist zur Genüge oft die Fähigkeit der Leber geschildert worden, sowohl Narben zu bilden, als auch durch vollständige Regeneration eine „restitutio ad integrum" herbeizuführen. Eklamptische Nekrosen, sowie solche toxischer oder infektiöser Aetiologie sind einander sehr ähnlich und vermutlich auch durch gleichartige Momente ausgelöst. Somit müssen auch Parallelen in den Heilungsvorgängen bestehen.

Als primäre Störungen gelten bei der Eklampsie:

I. der Thrombus im kleinsten interlobulären Gefäß,
II. die direkte Einwirkung des Toxins auf die Zellen,
III. der Gefäßpasmus.

In Parallele hierzu glaubt Beneke auf Grund von Gefäßpasmen auch die Massenparenchymnekrosen, z. B. bei der

akuten gelben Leberatrophie zu erklären. Das Ausmaß der Nekrosen soll von der zeitlichen Dauer der Gefäßkrämpfe abhängen. Bei kurz dauernden Krämpfen entsteht nur eine Parenchymschädigung (Protoplasmaschädigung), als deren Ausdruck der Ikterus sowie die hyalinen Ausgüsse der Gallengangskapillaren angesehen werden, oder auch Nekrose in Teilen der lobuli, z. B. den Zentren. Diese Parenchymausfälle können durch vicariierendes Wachstum der erhaltenen und vorher nicht toxisch geschädigten Leberzellen völlig restituiert werden. Für die Entstehung der Nekrosen wird der durch den Spasmus bedingte Sauerstoffmangel verantwortlich gemacht.

Dabei handelt es sich vielleicht nicht um das Einzelspiel, sondern wahrscheinlich um ein Zusammenwirken sämtlicher Faktoren, wobei einer den anderen zur Folge hat. So müssen wir gerade auch für die eklamptische Nekrose und deren Ausmaß noch drei weitere Faktoren in Erwägung ziehen:

A. Die Konzentration des Giftes.

B. Die augenblickliche Abwehrkraft der befallenen Lebergebiete, bzw. deren physiologische Beanspruchung.

C. Die Zeit, in der das Toxin einwirkt.

Bietet doch gerade die Eklampsie eine große Buntheit in den Bildern der Leberschädigung, wenn wir mit Schickele auch die Schwangerschaftstoxikosen (Gestosen) und deren Uebergänge bis zu den mit Krämpfen foudroyant verlaufenden Fällen in den Begriff Eklampsie einbeziehen, oder mit Seitz von der sog. „Oedneklose" sprechen, einer Zusammenziehung der Begriffe oedemo-nephrotischer und eklamptischer Symptomenkomplex.

Bei den kleinen Nekrosen handelt es sich meist um haemorrhagische, bei denen, allem Anschein nach, das Gerüst der Leber nicht mitangegriffen wird. So könnte nach Ausschwemmung des Zelldetritus, durch reine Leberzellgeneration eine „restitutio ad integrum" entstehen.

Sind es jedoch größere Nekrosen und dazu solche, die anaemischen Infarkten gleichen, wie in dem hier beschriebenen Fall, in denen also auch das Gerüst der Leber der Nekrose anheimgefallen ist, so muß der Körper natürlich mit anderen Abwehrmaßnahmen darauf reagieren. Konstantinowitsch hielt derartige große anaemische Nekrosen für eine Komplikation der Eklampsie, während Rössle gerade in ihnen das Typische der Eklampsieleber zu sehen glaubt. Nach Konstantinowitsch u. a. sind sie durch eine Thrombose bedingt, die von den kleinsten Kapillaren und Gefäßen auf

größere und größte übergreift. Demnach wären auch hier primär kleinste, in der Peripherie der Läppchen gelegene Nekrosen zu finden. Auch Gefäßektasien und Zellschwund müßten zu sehen sein, die nachher, durch fortschreitende Thrombose der anaemischen Nekrose verfallen. Ob nur allein eine Thrombose für eine Nekrose derartig großer Gebiete verantwortlich zu machen ist, mag dahingestellt bleiben. Ich habe eine solche Thrombose, wie sie Konstantinowitsch in einem seiner 30 angeführten Fälle erwähnt, nicht beobachten können. Etwas könnte jedoch für einen derartigen, in Phasen verlaufenden Vorgang sprechen, daß nämlich innerhalb der Nekrose tatsächlich Ektasien und Zellschwund zu finden sind, sowie andererseits Bezirke mit keinerlei mehr wahrnehmbarer Struktur, die also älter sein müssen, und vielleicht den primären kleinsten Nekrosen entsprechen.

Demgegenüber finden sich in der Literatur zahlreiche Beschreibungen, in denen trotz Pfortaderthrombose keine Leberschädigungen beobachtet wurden und andere, in denen Leberzellnekrosen ohne Thrombose geschildert werden.

Wie dem auch sei. Wichtig für eine Reparation ist:

I. der Charakter der Nekrose selbst (haemorrhagisch oder anaemisch).

II. Das Ausmaß der Nekrosen.

Große anaemische Nekrosen werden als Fremdkörper behandelt. Sie werden demarkiert und vom Rande aus organisiert. Es erfolgt kein Ersatz durch Neubildung von Parenchym, zumindest nicht in den Anfangsstadien, weil innerhalb der Nekrose der Bindegewebs- und Gefäßapparat zugrunde gegangen ist. Wohl ist ein Versuch sichtbar in den Gallengangswucherungen, deren Epithelumwandlung in Leberzellen Konstantinowitsch gesehen haben will, was aber sonst allgemein bestritten wird. Es entstehen also Narben. Und diese lokal auftretenden Narben sind streng von denjenigen Bindegewebswucherungen zu trennen, wie wir sie bei der Cirrhose beobachten. Bei letzterer handelt es sich um einen diffusen, chronisch entzündlichen Prozeß.

In meinem Fall handelt es sich, im Vergleich dazu, nur um eine demarkierende Entzündung und um den Beginn einer Resorption. Demnach wird als Ausgang einer grobfleckig nekrotischen Veränderung der Eklampsieleber keine echte Cirrhose zu erwarten sein, wohl aber eine Narbenleber, vergleichbar den Narben nach Resorption von Gummata.

Vielleicht kann es später in solch einer Narbenleber zu einer „Regeneration im Uebermaß" kommen, die zum Bild der knotigen Leberhyperplasie führt, wie sie Marchand demonstrierte. Denn dieser Narbenbildung fehlt der chronisch entzündliche Charakter, der gerade bei der Laennec'schen Form der Lebercirrhose sicher hemmend, wenn nicht gar schädigend auf die Regenerationsfähigkeit der Zellen einwirkt.

Ergebnisse.

I. In der Literatur sind bisher Heilungsvorgänge von eklamptischen Lebernekrosen nicht beschrieben worden.

II. Die in der Literatur erwähnten Fälle betreffen nie das Bild einer ausgesprochenen Lebereklampsie.

III. In dem hier beschriebenen Fall der Leber von einer Frau, die 14 Tage nach den eklamptischen Anfällen starb, findet sich um die eklamptischen Nekrosen ein abkapselndes und organisierendes Narbengewebe. Dieses spricht für den Uebergang in eine Narbenleber.

IV. Damit wird die Ansicht, die Eklampsie-Leber gehöre zu den praecirrhotischen Zuständen, abgelehnt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, nach Beendigung dieser Arbeit Herrn Prof. Rössle für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas und der Präparate und für die freundliche Beratung meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. R. Beneke: Wiener klin. Wschr. 1932, Nr. 3, Sonderabdruck, Hepatopathie und Arteriospasmus.
2. Bumm: Zit. b. Esch, Klin. Wschr. 1922, 12, S. 563, Der gegenwärtige Stand der Eklampsiefrage.
3. W. Ceelen: Virchow's Archiv, Bd. 201. Ueber eklamptische Leberveränderungen, S, 381, 382, 379.
4. H. Chiari: Zeitschrift für Heilkunde, Bd. 19, 1889, S. 510. Erfahrungen über Infarktbildungen in der Leber des Menschen.
5. Dienst: Archiv f. Gyn. Bd. 65. 1902, S. 428.
6. Domagk: Klin. Wschr. 4. Jhrg. Nr. 21, S. 1012. Bei der Eklampsie auftretende Endothelveränderungen.
7. Th. Fahr: Klin. Wschr. 1. Jhrg. Nr. 48, S. 2362, 2363. Ueber Eklampsie.
8. W. Fischer: Handbuch der spec. path. Anat. u. Hist., Bd. V/1. Leber. S. 697. Die tropischen Infektionen der Leber.
9. Freund: Zit. b. Kaufmann, Lehrbuch d. spec. path. Anat. S. 704.
10. Gerlach: Handbuch der spec. path. Anat. u. Hist. Bd. V/1. Leber. S. 117. Der arterielle anaemische Leberinfarkt.
11. G. B. Gruber: Handbuch der spec. path. Anat. u. Hist. Bd. V/1. Leber. S. 543. Specielle Infectionsfolgen der Leber.
12. R. Hanser: Handbuch der spec. path. Anat. u. Hist. Bd. V/1. Leber. S. 142. Atrophie, Nekrose, Ablagerung, Speicher.
13. Herrmann: Zit. b. Kaufmann, Lehrbuch d. spec. path. Anat. (1939). S. 836.
14. Hofbauer: Ztschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 61. S. 221.
15. R. Jaffé: Virchow's Archiv, 228. S. 221. S. 373. Zur Histogenese der typhösen Leberveränderungen.
16. Jürgens: Berl. klin. Wschr .1886.
17. E. Kaufmann: Lehrbuch d. spec. path. Anat. S. 704, 705. Leber bei Eklampsie. (1922).
18. W. Konstantinowitsch: Zieglers Beiträge 40. S. 507, 523. Beitrag zur Kenntnis der Leberveränderungen bei Eklampsie.
19. F. Marchand: Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. V. Tag. S. 86.
20. Mükerrem Nuri: Monatsschrift f. Geb. u. Gyn. 102, 1936. S. 285. Spätschäden des Gefäßsystems nach Eklampsie und Praeeklampsie.
21. Joh. Orth: Zit. b. Ceelen (s. 2). S. 382.
22. Pels Leusden: Virchow's Archiv, Bd. 142. S. 17 u. 18. Beitrag zur path. Anat. d. Puerperaleklampsie.
23. H. Ribbert: Dtsch. Med. Wschr. 39 (1908). S. 1679. Zur Genese der Lebercirrhose.
24. E. Roesner: Handbuch d. spec. path. Anat. u. Hist. Bd. V/1. Leber. S. 795. Die Zusammenhangstrennungen der Leber.
25. R. Rössle: Handbuch d. spec. path. Anat. u. Hist. Bd. V/1. Leber. S. 289, 327, 462. Entzündungen der Leber. Rocha da Lima. S. 256.
26. Rowntree: Zit. b. Rössle. S. 462.
27. G. Schickele: Archiv f. Gynaekologie 1910. S. 455, 457. Beiträge zur Physiologie u. Pathologie der Schwangerschaft.
28. G. Schmorl: Vhdlg. d. Dtsch. path. Ges. V. Tag. S. 88. Leipzig b. Vogel. 1893. S. 3—8. Path. anat. Untersuchungen über Puerperaleklampsie.
29. L. Seitz: Archiv. f. Gyn. 137. 1929. S. 577. Halban-Seitz, Biologie u. Path. des Weibes. S. 745.
30. Siegenbeek van Heukelom: Ziegler Beiträge 20. 1896. S. 236. Die experimentelle Cirrhosis hepatis.

Mein Lebenslauf.

Ich bin als Sohn des Marine-Stabsarztes Dr. med. August Söhngen und seiner Frau Clara, geb. Ketteler, am 14. April 1915 in Friedrichsort bei Kiel geboren. Die Grundschule besuchte ich in Sülze, einem Solbad in der Nähe von Rostock. In Mannheim war ich 4 Jahre auf dem Kaiser-Friedrich-Gymnasium und wurde dann auf das Realgymnasium umgeschult. Hier legte ich Ostern 1934 meine Reifeprüfung mit „Gut" ab, wodurch ich, entsprechend dem „numerus clausus", die Genehmigung zum Studium der Medizin erhielt. Im Januar 1932 war ich dem NS.-Schülerbund beigetreten. 1933, im Juli, wurde ich SS-Mann und im Winter vom Reitersturm zur Gründung des Nachrichtensturmes 1 N/29 abkommandiert. Vom April bis Mitte Oktober 1934 diente ich im FAD.-Lager Furtwangen, Abt. Donaueschingen, und begann im WS. 1934/35 mein Studium in Heidelberg. Da ich in eine Wohnkameradschaft der „Rhenonicaren" eintrat, wurde mein Austritt aus der SS genehmigt. Bis auf das 4. Semester, das ich in Rostock verbrachte, studierte ich die vorklinischen Semester in Heidelberg und bestand nach dem 5. Semester hier mein Physikum mit der Gesamtnote „Sehr gut". Das 6. Semester verbrachte ich in Hamburg, kehrte anschließend nach Heidelberg zurück und trat im 8. Semester der akademischen Segelfliegergruppe des DLV. bei. Nach dessen Ueberführung in das NSFK. wurde ich NSFK.-Mann. Von Heidelberg kam ich für die beiden letzten Semester nach Berlin. Hier begann ich im Juni 1939 mein Staatsexamen und wurde nach drei Fächern von der Notverordnung erfaßt, durch die ich am 3. 11. 1939 meine Bestallung als approbierter Arzt erhielt. Nach der Notapprobation wurde ich im pathologischen Institut der Universität Berlin Volontärassistent und bestand hier, nach Annahme meiner Dr.-Arbeit, das Rigorosum.